

**Der Einfluß
chronischer Coffeinverabreichung auf
körperliche Leistungsfähigkeit
und Energiereserven**

- Untersuchungen an weißen Mäusen -

von
Christian Herzog
aus
Breslau



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546202_0140

Aus dem Pharmakologischen Institut
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Professor Dr. F. Heim

Der Einfluß chronischer Coffeinverabreichung auf körperliche Leistungsfähigkeit und Energiereserven

- Untersuchungen an weißen Mäusen -

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt
von
Christian Herzog
aus
Breslau

Gedruckt mit der Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. A. Kröncke

Referent: Prof. Dr. F. Heim

Tag der mündlichen Prüfung: 7.2.1969

Herrn Professor Dr.F.Heim möchte ich
für die Überlassung des Themas und die
großzügige Unterstützung sehr danken.
Weiter darf ich den Herren Privatdo-
zenten Dr.J.Estler und Dr.H.Ammon mei-
nen aufrichtigen Dank für die Hilfe bei
der Ausführung dieser Arbeit aussprechen.

Coffein, ein 1,3,7-Trimethylxanthin, ist ein Alkaloid, das in der Kaffeebohne, in den Tee- und Mateblättern und in der Colanuß vorkommt. Es dient weniger als Arzneimittel, sondern ist vielmehr ein unter weiten Bevölkerungskreisen verbreitetes und beliebtes Genußmittel. Der Kaffeeverbrauch in der Bundesrepublik ist allein in den Jahren 1952-1966 von 873 g auf 3812 g pro Kopf der Bevölkerung angestiegen. Der Import von Rohkaffee in die Bundesrepublik betrug 1966 280 000 t.

Die weite Verbreitung des Kaffees und Tees, also des Coffeins, als Genußmittel hängt damit zusammen, daß Coffein nicht nur die Funktionen des Zentralnervensystems stimuliert, vor allem die Aufnahme von Sinneseindrücken und den Ablauf höherer geistiger Funktionen erleichtert, sondern geistige Ermüdbarkeit, Schläfrigkeit und Schlaf beseitigt und Vigilanz und Leistungsgefühl des Menschen erhöht, so daß er sich den alltäglichen Anforderungen des Lebens gegenüber mehr gewachsen fühlt. Die zentralerregende Wirkung des Coffeins erstreckt sich auch auf Vasomotoren- und Atemzentrum, die Gefäße erfahren eine stärkere Tonisierung, es kommt zur Entleerung der Blutdepots und zu einer Zunahme der zirkulierenden Blutmenge. Die Herztätigkeit wird durch die positiv inotrope und chronotrope Wirkung des Coffeins gesteigert und in der Regel erfolgt eine der Leistungszunahme entsprechende Mehrdurchblutung des Herzens. Die neuromuskuläre Erregbarkeit wird verbessert und selbst am isolierten Skelettmuskel läßt sich eine direkte leistungssteigernde Wirkung nachweisen. Auch der Tonus der Gefäße des Zentralnervensystems wird durch Coffein gesteigert. Die Hirndurchblutung und der intracerebrale Druck sind eher herabgesetzt als erhöht. Die günstige Wirkung des Coffeins bei Kopfschmerzen

und Migräne wird deshalb auf eine Abnahme der Hirndurchblutung und Verminderung pulsatorischer Druckschwankungen in den Hirngefäßen zurückgeführt.

Die Wirkung des Coffeins auf den Stoffwechsel besteht in einer gesteigerten Glykogenolyse und Lipolyse und beim Tier in einer Zunahme des Gesamtsauerstoffverbrauchs. Gesteigerte Lipolyse und Glykogenolyse beruhen darauf, daß die Aktivität der Phosphorylase, also des Glykogen zu Glucose-1-Phosphat abbauenden Enzyms und der Lipase, also des in den Fettzellen die Triglyceride spaltenden Enzyms, über das cyclische 3',5'-AMP erfolgt, eine Substanz, die im Gewebe mit Hilfe der sog. Adenylcyclase aus ATP gebildet wird. Die Aktivierung der Adenylcyclase kann durch mehrere Hormone erfolgen, u.a. durch die Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin, durch ACTH, Glucagon u.a. Cyclisches 3',5'-AMP wird nicht nur auf die eben beschriebene Weise laufend gebildet, sondern auch ständig im Körper abgebaut, und zwar zu dem unwirksamen 5-AMP. Diese Hydrolyse erfolgt durch das Enzym Phosphodiesterase. Letztere nun wird durch Methylxanthine, so auch durch Coffein, gehemmt, so daß als Folge der Coffeinwirkung die Konzentration an cyclischem 3',5'-AMP zunimmt, durch die Lipolyse und Glykogenolyse gesteigert werden.

In den letzten Jahren hat man tierexperimentelle Beweise dafür erbringen können, daß auch die positiv inotrope und chronotrope Wirkung des Coffeins auf das Herz vermutlich mit einer Hemmwirkung auf die Phosphodiesterase in Zusammenhang zu bringen ist, weil offenbar das cyclische 3',5'-AMP einen aktivitätssteigernden und frequenzfördernden Einfluß auf das Herz ausübt. Schließlich scheint Coffein auch die Insulinabgabe aus dem Pankreas zu steigern

und damit die Aufnahme von Zucker in die Körperzellen und dessen oxydativen Abbau zu beschleunigen. Auch hier wiederum kommt die insulinmobilisierende Wirkung des Coffeins über eine Hemmung der Phosphodiesterase zustande, weil man vermutet, daß der Hauptregulator der Insulinsekretion, nämlich der Blutzuckerspiegel, die Bildung von cyclischem 3',5'-AMP stimuliert und dieses erst die Insulinbildung und -abgabe anregt. Schließlich soll durch Coffein die Abgabe von Katecholaminen aus dem Nebennierenmark und außerdem wiederum über den 3',5'-AMP-Phosphodiesterase-Hemm-Mechanismus auch die Cortisonbildung und -abgabe in der Nebennierenrinde gesteigert werden.

Unter Berücksichtigung der zahlreichen Wirkungen des Coffeins auf das Zentralnervensystem, auf den Kreislauf, auf den Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel und das hormonale System ist es nicht verwunderlich, daß dieses Alkaloid zu den chemischen Verbindungen gehört, die Vigilanz, körperliche Leistungsfähigkeit und Leistungsgefühl steigern, ohne dabei beim Gesunden schädliche Nebenwirkungen zu erzeugen. Doch sollte aufgrund der Stoffwechselwirkungen des Coffeins bei Patienten, die an einem Diabetes oder an Arterio-sklerose leiden, die kritiklose tägliche Aufnahme größerer Coffeinnengen in Form von Kaffee vermieden werden.

Obwohl aus der Summe der pharmakologischen Wirkungen des Coffeins auf eine eher erhöhte körperliche Leistungsfähigkeit geschlossen werden darf, fand NEUMANN nach chronischer Zufuhr eines Kaffeeaufgusses, daß es bei Mäusen, die gezwungen wurden, bis zur physischen Erschöpfung zu schwimmen, zu einer Abnahme der körperlichen Leistungsfähigkeit kam. Die Schwimmdauer nahm proportional zum Coffeingehalt des verabreichten Kaffeeaufgusses

und proportional zur Dauer der Behandlung mit Kaffee ab. Aufgrund der oben beschriebenen Hauptwirkungen des Coffeins, nämlich der Beeinflussung der Funktionen des Zentralnervensystems, des Herzens bzw. des Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsels ist zu vermuten, daß die verminderte körperliche Leistungsfähigkeit nach Coffein entweder ihre Ursache haben muß in einer Störung der zentralen Regulation der am Schwimmvorgang beteiligten Organe oder in einer Veränderung der der Muskulatur und dem Herzen zur Verfügung stehenden, Energie liefernden Substanzen. Denn nach Untersuchungen von AMMON u. ESTLER und ESTLER u. AMMON kommt es jedenfalls nach einmaliger parenteraler Verabreichung von Coffein zu einer Mobilisierung der Fett- und Kohlenhydratreserven des Körpers und wie STRUBELT zeigen konnte, zu einer Zunahme des Sauerstoffverbrauchs, d. h. zu einer gesteigerten Verbrennung der durch Coffein mobilisierten Energiereserven. Es wäre nun denkbar, daß nach einer 6-wöchigen chronischen Behandlung mit Coffein den Organen, insbesondere der Skelettmuskulatur, die für eine akute körperliche Belastung notwendigen Energiereserven nicht mehr in ausreichendem Maße zur Verfügung stehen, so daß die Tiere beim Schwimmversuch, bei dem nicht allein eine Muskularbeit verlangt wird, sondern auch gleichzeitig die Wärmeabgabe und somit die notwendige Wärmebildung erhöht ist, frühzeitig erschöpfen.

Zur Klärung dieser Frage wurde weißen Mäusen 6 Wochen lang peroral mit dem Trinkwasser 150 mg/kg Coffein verabreicht und während dieser Zeit Futterverbrauch, Trinkmenge und Körpergewicht kontrolliert. Am Ende der 6 Wochen wurden die verfügbaren Energiereserven bestimmt, und zwar das Körpergesamtfett und als Parameter für die Kohlenhydratreserven der Glykogengehalt von Leber und

Muskulatur. Gleichzeitig wurden der Zuckergehalt des Blutes und die freien Fettsäuren des Serums bestimmt. Da unabhängig vom Gehalt des Körpers an Energiereserven die Möglichkeit berücksichtigt werden muß, daß nach chronischer Verabreichung von Coffein dem Körper die Fähigkeit verloren gegangen sein könnte, mit ausreichender Geschwindigkeit und in genügenden Mengen während eines akuten physischen Stresses die vorhandenen Energiereserven zu mobilisieren, wurde am Ende der 6-wöchigen chronischen Verabreichung von Coffein durch die parenterale Zufuhr von 50 mg/kg Coffein die Coffeinkonzentration akut so gesteigert, daß sie zu einer signifikanten Mobilisierung von Zucker und freien Fettsäuren führen mußte, da , wie bereits erwähnt, AMMON u. ESTLER und ESTLER u. AMMON den Nachweis erbringen konnten, daß nach subcutaner Verabreichung von 50 mg/kg Coffein an normalen, unbehandelten weißen Mäusen ein gesteigerter Glykogenabbau in Leber und Muskulatur und eine vermehrte Lipolyse eintritt.

Schließlich wurden zur Kontrolle der NEUMANNschen Befunde auch von uns Mäuse, die 6 Wochen lang mit Coffein behandelt worden waren, dem Schwimmtest unterzogen und die Schwimmleistung bestimmt, indem die Zeit festgelegt wurde, bis zu der die Tiere spontan untergingen.

Methodik

Als Versuchstiere dienten männliche Mäuse eines NMRI¹-Stammes, die bei 25° C Raumtemperatur gehalten und mit Standard-Futter (Altromin R) ad libitum ernährt wurden. Das Ausgangsgewicht der Tiere bei Versuchsbeginn betrug 20-22 g. Während des Versuchs

erhielten die Tiere für die Dauer von 6 Wochen anstelle von Trinkwasser eine Lösung von Coffein-Natrium-Benzozat, deren Coffeingehalt unter Berücksichtigung der Trinkmenge so eingestellt war, daß die Tiere pro Tag etwa 150 mg/kg Coffein zu sich nahmen. Gleichalte Mäuse des gleichen Geschlechts dienten als Kontrollen.

Zur Prüfung ihres Leistungsvermögens wurden die Tiere nach 6-wöchiger Versuchsdauer gezwungen, in 25° C warmem Wasser, dem zur besseren Durchnässung des Fells ein Netzmittel zugesetzt war (0,75 g Pril^(R)/l), bis zur Erschöpfung zu schwimmen. Als Kriterium der völligen Erschöpfung galt es, wenn die Tiere untergingen und innerhalb von 5 Sekunden nicht mehr aus eigener Kraft an die Wasseroberfläche zurückkehren konnten. In diesem Fall wurde der Versuch abgebrochen und die Tiere reanimiert. Die Schwimmzeit bis zum Untergehen der Tiere wurde registriert. Als Kontrollen dienten wiederum gleichalte unbehandelte Mäuse.

Metabolitbestimmungen in Leber und Muskelgewebe sowie im Blut wurden bei entsprechenden Kontrolltieren und nach 6-wöchiger Coffeinbehandlung durchgeführt, ohne daß die Tiere zuvor einem Schwimmtest unterworfen worden wären. Diese Bestimmungen dienten der Prüfung der verfügbaren Substratreserven.

Weitere Metabolitbestimmungen wurden an Tieren durchgeführt, die 6 Wochen lang mit Coffein behandelt worden waren und dann 2 Stunden vor der Metabolitbestimmung einmalig 50 mg/kg Coffein subcutan erhalten hatten. Kontrolltiere ohne vorherige chronische Coffeinbehandlung erhielten die gleiche Menge Coffein subcutan. Diese Versuche sollten zeigen, ob die chronisch mit Coffein über 6 Wochen behandelten Tiere in der Lage wären, ihre Substratreserven in ähnlicher Weise zu mobilisieren wie die Kontrolltiere.

Die Metabolitbestimmungen in den Organen und im Blut erfolgten nach den nachstehenden Methoden:

Zur Bestimmung des Gesamtfettgehaltes wurden die Tiere durch Genickbruch getötet und im gefrorenen Zustand pulverisiert. Aus dem Gewebepulver wurde das Fett nach SOXLETH mit Äther extrahiert und nach Abdampfen des Äthers gravimetrisch bestimmt.

Für die Bestimmung des Glykogengehalts wurden die Tiere durch Einfrieren in flüssiger Luft getötet. Leber und Muskelgewebe wurden noch in gefrorenem Zustand gewonnen und aufgearbeitet. Nach Abtrennen der Monosaccharide wurde Glykogen mit heißer Trichloressigsäure extrahiert und mit Hilfe der Furfurol-Reaktion nach KEMP u. KITS VAN HEIJNINGEN bestimmt.

Blut für die Bestimmung des Blutzuckers und der unveresterten Fettsäuren wurde durch Dekapitieren und Ausbluten der Tiere gewonnen. Der Blutzucker wurde enzymatisch mit Glucoseoxydase und Peroxydase nach HUGGETT und NIXON bestimmt. Zur Bestimmung der unveresterten Fettsäuren diente die kolorimetrische Mikromethode von DUNCOMBE. Die unveresterten Fettsäuren des Serums werden nach Extraktion in Chloroform in Kupfersalze übergeführt, die mit Thio-carbamat eine Farbreaktion geben.

Die statistische Auswertung der Versuche erfolgte mit Hilfe des t-Tests nach STUDENT/LINDER. Unterschiede zwischen zwei Mittelwerten wurden als signifikant betrachtet, wenn die Irrtumswahrscheinlichkeit $P \leq 0,05$ war.

V Versuchsergebnisse

Die Mäuse, die mit dem Trinkwasser täglich 150 mg/kg Coffein erhielten, nahmen in den ersten 2 Wochen des Versuchs weniger

Nahrung auf als die gleichalten Kontrolltiere. In den folgenden 4 Wochen war der Futterverbrauch bei den behandelten und unbehandelten Tieren gleichgroß. Das Wachstum der mit Coffein behandelten Mäuse war in den ersten 2 Versuchswochen signifikant geringer als das der Kontrolltiere. Ab der vierten Woche wuchsen beide Gruppen annähernd gleichschnell (Abb. 1).

Die Schwimmleistung wurde durch die 6-wöchige Coffeinbehandlung von 44 auf 26 Minuten verkürzt.

Die biochemischen Untersuchungen nach 6 Wochen Coffeinbehandlung ergaben folgende Resultate. Der Gesamtfettgehalt (bezogen auf das Körpergewicht) und der Glykogengehalt der Muskulatur und Leber der 6 Wochen lang mit Coffein behandelten Tiere unterschieden sich nicht signifikant von dem der gleichalten Kontrolltiere. Das gleiche gilt für die unveresterten Fettsäuren des Serums. Lediglich der Blutzuckerspiegel war bei den mit Coffein behandelten Tieren um 40 mg% höher als bei den Kontrolltieren.

2 Stunden nach einer einmaligen Injektion von 50 mg/kg Coffein subcutan nahm bei unbehandelten Mäusen der Glykogengehalt der Leber um 39 $\mu\text{Mol/g}$ ab. Der Blutzuckerspiegel stieg um 21 mg% an. Die Veränderungen im Gehalt des Serums an unveresterten Fettsäuren war nicht signifikant. Die gleiche Menge Coffein führte bei 6 Wochen lang mit Coffein vorbehandelten Mäusen zu einer Abnahme des Leberglykogens um 58 $\mu\text{Mol/g}$, des Muskelglykogens um 4,5 $\mu\text{Mol/g}$, zu einem Anstieg des Blutzuckerspiegels um 15 mg% und zu einer Zunahme der unveresterten Fettsäuren des Serums um 0,09 $\mu\text{Äq/ml}$.

Diskussion

Die Beobachtung, daß die Schwimmleistung weißer Mäuse nach 6-wöchiger Zufuhr von täglich 150 mg/kg Coffein p.o. um fast die Hälfte vermindert war, steht in guter Übereinstimmung mit den Befunden von NEUMANN, der bei Verwendung von Kaffee-Aufguß zu ähnlichen Resultaten gekommen war, und sie bestätigen die ursprüngliche Vermutung, daß das Coffein diese Störung verursacht. Auffallend ist, daß die Schwimmdauer durch eine einmalige Coffeindosis von 50 mg/kg s.c. noch nicht beeinträchtigt, sondern, wie auch NEUMANN zeigen konnte, erst nach langfristiger Zufuhr von Coffein verkürzt wurde, obwohl die Blut- und Gewebsspiegel von Coffein im chronischen Versuch weniger als halb so hoch gewesen sein dürften als im akuten Versuch. Bei subcutaner Injektion von 50 mg/kg Coffein sind nämlich sehr bald nach der Injektion verhältnismäßig hohe Blut- und Gewebsspiegel zu erwarten, während im chronischen Versuch - wenn man den etwa vierstündigen Trinkrhythmus der Mäuse zugrunde legt - die Einzeldosis höchstens etwa 25 mg/kg betragen haben kann, wobei außerdem noch die protrahierte und unvollständige Resorption des Coffeins zu berücksichtigen ist. Da eine Kumulation des Coffeins im Organismus äußerst unwahrscheinlich ist und orientierende Bestimmungen des Blut-Coffeinspiegels hierfür auch keinen Anhalt ergaben, müssen andere Gründe für die Abnahme der Leistungsfähigkeit maßgeblich sein, wobei vor allem an zentral-nervöse Verhaltensänderungen, wie Störungen der Motorik und der Bewegungskoordination sowie an Stoffwechselstörungen, gedacht werden mußte. Für tiefgreifende Störungen in der Motorik nach chronischer Coffeinzufuhr ergaben Untersuchungen von ESTLER u. AMMON keinen Hinweis. Die Aufmerksamkeit mußte sich daher

vorwiegend auf den Energiestoffwechsel richten.

Es ist bekannt, daß Coffein im akuten Versuch (AMMON u. ESTLER(1), ESTLER u. AMMON(1)) den Abbau von Glykogen in Leber und Muskel und die Spaltung von Triglyceriden im Fettgewebe stimuliert und auch die Verbrennungsvorgänge im Organismus steigert (HEIM, u. HAAS, STRUBELT). Man erklärt diesen Effekt mit der Hemmwirkung der Methylxanthin-Derivate auf das Enzym Phosphodiesterase, welches für den Abbau des cyclischen 3',5'-Adenosinmonophosphat (cyclisches AMP) verantwortlich ist. Dadurch kommt es zu einer Anhäufung von cyclischem AMP, welches die für die Spaltung der Neutralfette im Fettgewebe verantwortliche Triglyceridlipase und die den Glykogenabbau katalysierende Phosphorylase aktiviert (RIZAK).

Es bestand daher die Möglichkeit, daß durch den dauernden Einfluß des Coffeins der Körper im Laufe der Zeit an Substratreserven (Glykogen und Depotfett) verarmt, so daß die Kohlenhydrat- und Fettreserven für eine langdauernde extreme körperliche Belastung nicht mehr ausreichen. Eine solche Annahme konnte durch die vorliegenden Befunde widerlegt werden. Die chronisch mit Coffein behandelten Tiere waren zwar leichter als die Kontrolltiere, besaßen aber bezogen auf das Körpergewicht genau so viel Depotfett wie diese. Auch im Glykogengehalt der Leber als dem wichtigsten Kohlenhydratspeicher und im Muskelglykogen fanden sich keine Unterschiede.

Da demnach die chronisch mit Coffein behandelten Tiere die gleichen Substratreserven wie gleichalte unbehandelte Mäuse besitzen, scheidet ein primärer Energiemangel als Ursache der verminderten Leistungsfähigkeit aus. Für die Abnahme der körperlichen Leistungsfähigkeit müssen folglich andere Faktoren maßgeblich sein.

Zu denken wäre in diesem Zusammenhang an eine Störung der Substratmobilisierung, entweder infolge einer Toleranzentwicklung gegenüber dem lipolytischen und glykogenolytischen Effekt des Coffeins, die z.B. dazu führen könnten, daß durch eine adaptive Zunahme des Phosphodiesterasegehaltes in Fettgewebe und Leber die durch das Coffein hervorgerufene Phosphodiesterase-Hemmung teilweise wieder ausgeglichen würde. Um diese Möglichkeit zu überprüfen, injizierten wir den an Coffein gewöhnten Tieren noch einmal 50 mg/kg Coffein s.c., bestimmten nach 2 Stunden, d.h. zu der Zeit, nach der die Coffeinwirkung ihr Maximum erreicht hat (AMMON u. ESTLER(1), ESTLER u. AMMON(1)) den Glykogengehalt von Muskel und Leber, den Blutzucker und die unveresterten Fettsäuren des Serums und verglichen die Ergebnisse dieser Untersuchungen mit denen, die wir nach Injektion der gleichen Coffeinmenge an unbehandelte Mäuse erhalten hatten. Dabei ergab sich, daß die Zunahme des Blutzuckerspiegels und die Abnahme des Leberglykogens bei den an Coffein gewöhnten Tieren annähernd gleichgroß waren wie bei unbehandelten Kontrolltieren. Weiterhin fand sich bei den mit Coffein 6 Wochen lang vorbehandelten Mäusen eine Abnahme des Muskelglykogens und eine Zunahme der freien Fettsäuren des Serums, die bei den Kontrolltieren unter unseren Versuchsbedingungen nicht zu beobachten waren. Wenn auch quantitative Vergleiche zwischen zwei verschiedenen Kollektiven nur mit gewissen Vorbehalten möglich sind, so lassen die vorliegenden Befunde doch den Schluß zu, daß eine Mobilisierung der Glykogenreserven in Muskulatur und Leber und eine Mobilisierung des Depotfetts auch bei den chronisch an Coffein gewöhnten Tieren möglich ist und in ihrem Ausmaß eher etwas größer ist als bei den nicht an Coffein gewöhnten Kontrolltieren.

Ein weiterer Mechanismus könnte noch in Betracht gezogen werden. Es ist anzunehmen, daß die Stoffwechselsteigerung, soweit sie als Folge des durch das Schwimmen verursachten Stresses aufzufassen ist, unter Vermittlung der Katecholamine zustande kommt. MUSCHOLL konnte nur nachweisen, daß Coffein im akuten Versuch zu einer vermehrten Sekretion von Katecholaminen aus der Nebenniere führt. Wenn dies auch für den chronischen Versuch gelten sollte - entsprechende Untersuchungen stehen bisher noch aus -, dann könnte das vorzeitige Versagen der Tiere im Schwimmtest vielleicht auf einen Mangel an Nebennierenmarkhormonen beruhen. Die Folge wäre ein Abfall der Leistungsfähigkeit bei Erschöpfung der Katecholaminreserven.

Zusammenfassung

Nach chronischer Zufuhr von täglich 150 mg/kg Coffein p.o. im Trinkwasser für die Dauer von 6 Wochen zeigen Mäuse eine Herabsetzung ihrer Schwimmleistung, die nach einer einmaligen Zufuhr von 50 mg/kg Coffein s.c. nicht zu beobachten war. Die vorliegenden Untersuchungen sollten der Klärung der Frage dienen, ob Stoffwechselveränderungen als Ursache dieser Leistungsverminderung in Frage kämen. Es konnte gezeigt werden, daß die Abnahme der Schwimmleistung nicht durch eine primäre Verarmung der Tiere an wichtigen energieliefernden Substraten (Depotfett, Glykogen in Leber und Muskulatur) bedingt war, denn die chronisch mit Coffein behandelten Tiere wiesen gegenüber den unbehandelten Kontrollen keine Unterschiede in den genannten Substraten auf.

Weiterhin konnte gezeigt werden, daß auch die chronisch mit Coffein behandelten Mäuse noch sehr wohl in der Lage sind,

auf die parenterale Injektion einer größeren Coffeinemenge mit einer Mobilisierung ihrer Kohlenhydrat- und Fettreserven zu reagieren, wie der Abfall des Leber- und Muskelglykogens und der Anstieg des Blutzuckers und der unveresterten Fettsäuren des Serums zeigen. Es besteht kein Grund zur Annahme, daß während der 6-wöchigen Behandlung eine Gewöhnung an das Coffein eingetreten sei, bzw. die chronisch mit Coffein behandelten Tiere die Fähigkeit verloren hätten, ihre Substratreserven zu mobilisieren. Es ist offenbar so, daß die im chronischen Versuch von den Mäusen täglich konsumierten Coffeinemengen von 150 mg/kg nicht ausreichen zu einer Mobilisierung der Kohlenhydrat und Fettreserven des Körpers und deren gesteigerter Verbrennung wie sie nach der einmaligen parenteralen Zufuhr größerer Coffeinemengen beobachtet wurden. Mögliche Ursachen des vorzeitigen Versagens der chronisch mit Coffein behandelten Tiere im Schwimmtest werden diskutiert.

Die vorliegenden Untersuchungen müssen noch durch weitere Versuche ergänzt werden, in denen bei chronisch mit Coffein behandelten Mäusen die nach Durchführung des Schwimmtestes im Moment der Erschöpfung vorliegenden Stoffwechseländerungen bestimmt werden.

Literatur

- Ammon, H.P.T. und Estler, C.-J.(1): Vortrag auf dem "Symposion über Coffein und andere Methylxanthine" Erlangen, 1968
in: Heim, F. und Ammon, H.P.T.: Coffein und andere Methylxanthine, Stuttgart, im Druck
- Ammon, H.P.T. und Estler, C.-J.(2): unveröffentlichte Befunde
- Duncombe, W.G.: Clin.Chim.Acta 2, 122 (1964)
- Estler, C.-J. and Ammon, H.P.T.(1): Experientia 22, 589 (1966)
- Estler, C.-J. und Ammon, H.P.T.(2): unveröffentlichte Befunde
- Heim, F. und Haas, B.: Arch.Path.exp.Pharm. 226, 395 (1955)
- Huggett, A.S.G. and Nixon, D.A.: Lancet 273 II, 368 (1957)
- Kemp, A. and Kits van Heijningen, A.J.M.: Biochem. J. 56, 646 (1954)
- Linder, A.: Statistische Methoden für Naturwissenschaftler, Mediziner und Ingenieure, Basel 1951
- Muscholl, E.: Vortrag auf dem "Symposion über Coffein und andere Methylxanthine" Erlangen, 1968
in: Heim, F. und Ammon, H.P.T.: Coffein und andere Methylxanthine, Stuttgart, im Druck
- Neumann, K.H.: Medizin, .Klinik. 34, 1354 (1965)
- Rizak, M.A.: J. Biol. Chem. 239, 392 (1964)
- Strubelt, O. und Siegers, C.-P.: Arzneimittel-Forsch. 18, 1278 (1968)

Abb. 1 oben: Zunahme des Körpergewichts von weißen Mäusen während 6 Wochen, in denen sie mit dem Trinkwasser täglich 150 mg/kg Coffein aufnahmen.

unten: Futteraufnahme weißer Mäuse in g/g Körpergewicht und Woche, die 6 Wochen mit dem Trinkwasser täglich 150 mg/kg Coffein aufnahmen.

Abb. 2: Körpergewicht, Gesamtfett, Leber- und Muskelglykogen, unveresterte Fettsäuren im Serum und Blutzucker von weißen Mäusen, die 6 Wochen lang mit dem Trinkwasser täglich 150 mg/kg Coffein aufnahmen.
Gleichaltrige unbehandelte Kontrolltiere

Ab. 3: Änderungen des Leber- und Muskelglykogens, des Blutzuckers und der unveresterten Fettsäuren im Serum 2 Stunden nach subcutaner Verabreichung von 50 mg/kg Coffein.
links : unbehandelte Kontrolltiere
rechts: Tiere, die vorher 6 Wochen lang mit dem Trinkwasser täglich 150 mg/kg Goffein aufnahmen.

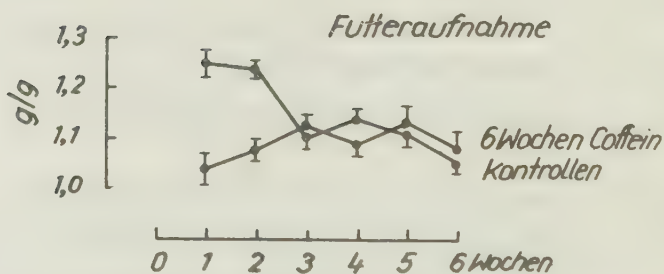


Abb. 1: körpertgewicht und Futteraufnahme während 6 Wochen langer Aufnahme von 150 mg/kg Coffein im Trinkwasser

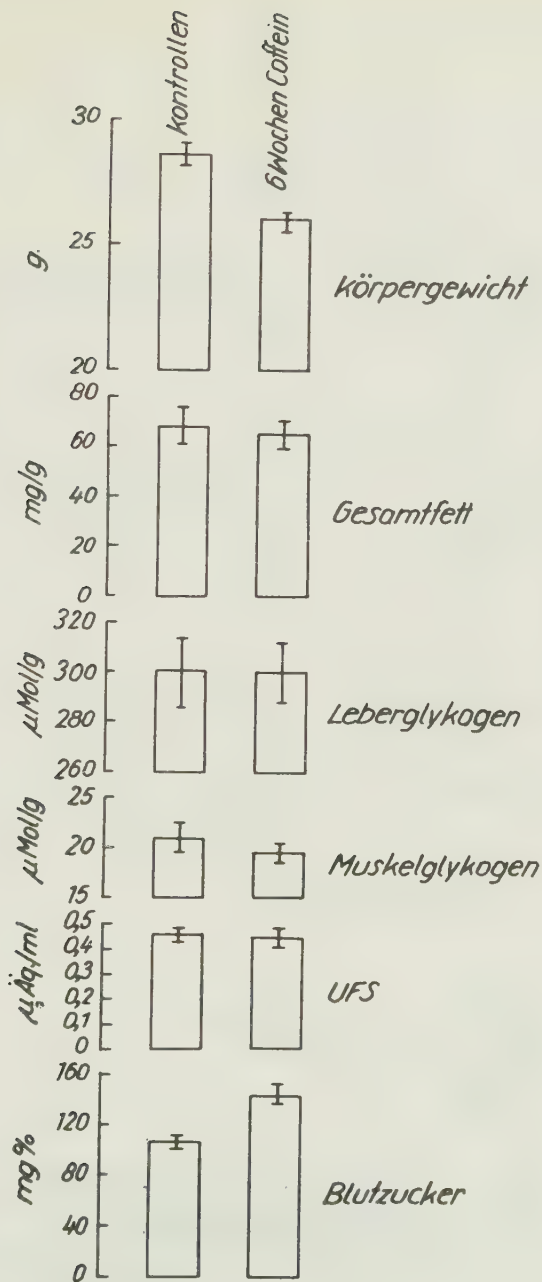


Abb. 2: Metabolitgehalt nach 6 Wochen Coffein p. o.

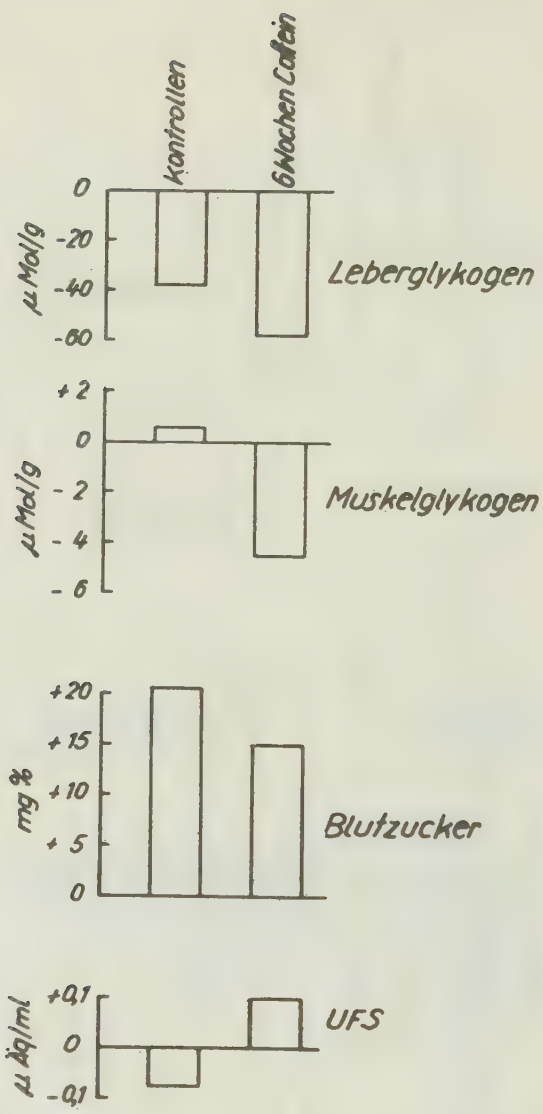


Abb. 3: Änderungen im Metabolitgehalt
2 Std. nach 50 y/g Coffein s.c.

L e b e n s l a u f

Am 15. August 1943 wurde ich als 4. Kind des Rechtsanwalts und Notars Hans Herzog und seiner Ehefrau Frieda geb. Decker in Breslau geboren. Im Januar 1945 kamen wir als Flüchtlinge nach Waldsassen, wo ich von 1949 bis 1953 die Volksschule besuchte. Anschließend trat ich in das Humanistische Gymnasium Albertinum in Tegernsee ein und wechselte im Januar 1954 in das Neue Gymnasium Nürnberg über. Seit Januar 1961 war ich Schüler des Studienseminars in Scheyern, wo ich im Juli 1962 die Reifeprüfung ablegte. Seit dem Wintersemester 1962/63 studierte ich an der Universität Erlangen-Nürnberg Medizin. Das 1. klinische Semester verbrachte ich in Kiel, das 2. in Innsbruck. Im Anschluß daran kehrte ich nach Erlangen zurück und bestand im Juli 1968 das medizinische Staatsexamen. Seit August 1968 bin ich als Medizinalassistent an der chirurgischen Abteilung des Kreiskrankenhauses Waldsassen tätig. Seit Juni 1966 bin ich verheiratet und habe drei Kinder, eine Tochter und Zwillinge.

Christian Herzog

Offsetdruck-Fotodruck

J. Hög, 8520 Erlangen Hauptstr. 109, (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990

Offsetdruck-Fotodruck

J. Hogl, 8520 Erlangen Hauptstr. 109, (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990
